

Process for R-epimer enrichment of 16,17-acetal derivatives of 21-acyloxy pregna,4-dien-11.beta., 16.alpha., 17.alpha.-triol-3,20-dione derivatives

Patent number: DE19635498
Publication date: 1998-03-26
Inventor: GUTTERER BEATE (DE); AMSCHLER HERMANN (DE); FLOCKERZI DIETER (DE)
Applicant: BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB (DE)
Classification:
- **international:** C07J71/00; C07B57/00
- **european:** C07J71/00B2B
Application number: DE19961035498 19960903
Priority number(s): DE19961035498 19960903

Also published as:

- WO9809982 (A1)
- EP0929566 (A1)
- US6787533 (B1)
- EP0929566 (B1)
- PL186063B (B1)

[more >>](#)[Report a data error here](#)**Abstract of DE19635498**

The invention describes a process for epimer enrichment of compounds of formula (I) where R<1>1 and R<2> are as defined in the description, by fractional crystallization.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 196 35 498 A 1

⑯ Int. Cl. 6:
C07J 71/00
// C07B 57/00

DE 196 35 498 A 1

⑯ Aktenzeichen: 196 35 498 6
⑯ Anmeldetag: 3. 9. 96
⑯ Offenlegungstag: 26. 3. 98

⑯ Anmelder:

Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH,
78467 Konstanz, DE

⑯ Erfinder:

Gutterer, Beate, 78476 Allensbach, DE; Amschler,
Hermann, 78315 Radolfzell, DE; Flockerzi, Dieter,
78476 Allensbach, DE

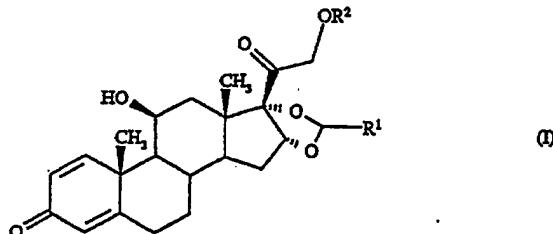
⑯ Entgegenhaltungen:

WO 95 24 416
BEYER, Walter: Lehrbuch der Organischen Chemie,
S. Hirzel Verlag Stuttgart, 22. Auflage, 1991,
S. 348-436;
ELIEL, Ernest L.: Stereochemie der Kohlenstoff-
verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966,
S. 59-60;

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Verfahren zur Epimerenanreicherung

⑯ Die Erfindung beschreibt ein Verfahren zur Epimerenanreicherung von Verbindungen der Formel I,



worin R1 und R2 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, durch fraktionierte Kristallisation.

DE 196 35 498 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 01. 98 802 013/11

Beschreibung

Anwendungsgebiet der Erfindung

5 Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Anreicherung eines Epimeren aus Epimerengemischen bestimmter Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetal-21-ester.

Bekannter technischer Hintergrund

10 In der DE-OS 41 29 535 werden epimere Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetal-21-ester mit anti-entzündlicher Wirkung offenbart, die am cyclischen Acetalring einen Butyl-, Isopropyl-, sec.-Butyl-, Cyclohexyl- oder Phenylrest tragen, und deren C-21-Hydroxylgruppe durch einen Acetyl- oder Isobutyrylrest acyliert ist. Die Gewinnung des jeweiligen R-Epimeren wird, ausgehend von einer R/S-Mischung durch präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) beschrieben. In der internationalen Patentanmeldung WO95/24416 wird ein Verfahren zur Epimerenanreicherung von Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetalderivaten durch Silylierung, fraktionierte Kristallisation und saure Hydrolyse beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

20 Bei Wirkstoffen mit einem Chiralitätszentrum bzw. mehreren Chiralitätszentren ist oftmals ein Stereoisomer beispielsweise ein Epimer wirksamer oder mit weniger Nebenwirkungen verknüpft als das andere. Die möglichst selektive und reine Gewinnung des gewünschten Stereoisomers ist daher bei chiralen Wirkstoffen von großer Bedeutung.

25 Erfindungsgemäß wird nun ein neues Verfahren zur Verfügung gestellt, mit dem sich die Epimeren bestimmter Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetal-21-ester überraschenderweise trennen lassen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Anreicherung des R-Epimeren in einem R/S-Epimerengemisch von Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt), worin R1 1–7C-Alkyl oder 3–8C-Cycloalkyl und R2 1–7C-Alkylcarbonyl oder 3–8C-Cycloalkylcarbonyl bedeutet, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man das R/S-Epimerengemisch der Verbindungen der Formel I fraktioniert zur Kristallisation bringt.

30 Durch diese fraktionierte Kristallisation, die gewünschtenfalls auch wiederholt werden kann, läßt sich erfindungsgemäß das R-Epimer zu > 97%, insbesondere zu > 99% anreichern.

35 1–7C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien der Heptyl-, Hexyl-, Neopentyl-, Isopentyl-, Pentyl-, Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest genannt.

Ein bevorzugter 1–7C-Alkylrest R1 ist der Propylrest.

3–8C-Cycloalkyl steht für den Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl- und Cyclooctylrest. Ein bevorzugter 3–8C-Cycloalkylrest R1 ist der Cyclohexylrest.

40 1–7C-Alkylcarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1–7C-Alkylreste gebunden ist. Beispielhaft genannt seien der Acetyl-, der Propionyl-, der Butyryl-, der Pentanoyl- und bevorzugt der Isobutyrylrest.

45 3–8C-Cycloalkylcarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 3–8C-Cycloalkylreste gebunden ist. Bevorzugt genannt sei der Cyclohexylcarbonylrest.

Eine besonders bevorzugte Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Anreicherung des R-Epimeren in einem R/S-Epimerengemisch von Verbindungen der Formel I, worin R1 Cyclohexyl und R2 Isobutyryl bedeutet, mit der chemischen Bezeichnung 16,17-[(Cyclohexylmethylene)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)].

50 Die fraktionierte Kristallisation des R/S-Epimerengemisches der Formel I erfolgt vorteilhafterweise aus einer Lösung des R/S-Epimerengemisches der Formel I in einem Gemisch aus Wasser mit einem geeigneten, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das R/S-Epimerengemisch der Formel I in einem geeigneten, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst, zweckmäßigerweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Die anschließende Zugabe von Wasser erfolgt zweckmäßigerweise unter Rühren und unter Aufrechterhaltung der erhöhten Temperatur insbesondere der Siedetemperatur, wobei nach beendeter Wasserzugabe unter starkem Rühren (um ein möglichst feinkristallines Produkt zu erhalten) eine Abkühlung, bevorzugt auf Raumtemperatur, erfolgt.

55 Alternativ kann das R/S-Epimerengemisch der Formel I in einem Gemisch aus Wasser und einem geeigneten, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel suspendiert werden und durch Erhitzen, insbesondere bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittelgemisches in Lösung gebracht werden. Anschließend erfolgt unter starkem Rühren eine Abkühlung der Lösung, bevorzugt auf Raumtemperatur.

60 Die Abkühlung erfolgt vorteilhafterweise langsam, bevorzugt über einen Zeitraum von 2 bis 10 Stunden.

Die anschließende fraktionierte Kristallisation kann vorteilhafterweise durch die Zugabe von Kristallisationskeimen (z. B. Impfkristalle) beeinflußt werden, wobei bevorzugt Impfkristalle des jeweils reinen R-Epimeren der Formel I verwendet werden.

65 Als geeignete, mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel seien beispielsweise Aceton oder insbesondere Alkohole, wie iso-Propanol, n-Propanol, Methanol und bevorzugt Ethanol sowie deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis genannt. Zweckmäßigerweise verwendet man zum Lösen von 0,18 mol R/S-Epimerengemisch der Formel I 190–700 ml des geeigneten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels, bevorzugt

300—400 ml. Vorzugsweise liegt das Volumenverhältnis des Wassers zu dem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel im Bereich zwischen 0,1—1 [v/v], insbesondere zwischen 0,25—0,75 [v/v].

Die anschließende Abtrennung des mit dem R-Epimeren angereicherten R/S-Epimerengemisches der Formel I von der Lösung erfolgt auf dem Fachmann bekannte Weise, insbesondere durch Filtration.

Für die Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens geht man vorteilhafterweise von solchen Verbindungen der Formel I aus, bei denen das R-Epimer bereits angereichert ist, beispielsweise der Gehalt an R-Epimer $\geq 75\%$, insbesondere $\geq 85\%$ ist. Die Verbindungen der Formel I erhält man dabei in an sich bekannter Weise, beispielsweise so wie in der DE-OS 41 29 535 beschrieben. Alternativ können Verbindungen der Formel I, worin R1 und R2 die obengenannten Bedeutungen haben, auch ausgehend von entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R2 die Bedeutung Wasserstoff hat, durch Acylierung dargestellt werden. Solche Ausgangsverbindungen sind beispielsweise beschrieben in der WO95/24416. Die Acylierung erfolgt dabei auf dem Fachmann bekannte Weise, z. B. so wie in den Beispielen beschrieben.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher. RT steht für Raumtemperatur, Min. für Minute(n), h für Stunde(n), Schmp. für Schmelzpunkt und abs. für absolut.

5

10

15

Beispiele

1,316 g (584 mmol) 16,17-[Cyclohexylmethylen]bis(oxy)-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)], nachfolgend mit A bezeichnet, (Rohprodukt, Öl, Epimerenverhältnis R/S ca. 90/10) werden in 1,1 l abs. Ethanol gelöst und unter Sieden mit 700 ml Wasser versetzt. Man lässt unter heftigem Rühren auf RT kommen, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit 500 ml abs. Ethanol/Wasser: 2/1 nach und trocknet 5 h bei 50°C im Vakuumtrockenschrank.

Ausbeute: 237 g (438 mmol, 75%) A, Epimerenverhältnis R/S ca. 95/5.

Schmp.: 199—201°C.

Das Produkt wird in 900 ml abs. Ethanol gelöst, unter Sieden mit 650 ml Wasser versetzt und wie oben angegeben isoliert.

Ausbeute: 209 g (386,5 mmol, 88%) A, Epimerenverhältnis R/S ca. 97/3.

Schmp.: 201—203°C.

Das Produkt wird in 800 ml abs. Ethanol gelöst, unter Sieden mit 450 ml Wasser versetzt und wie oben angegeben isoliert.

Ausbeute: 178 g (329 mmol, 85%) A, Epimerenverhältnis R/S ca. 98,5/1,5.

Schmp.: 205—206°C.

Das Produkt wird in 600 ml abs. Ethanol gelöst, unter Sieden mit 350 ml Wasser versetzt und wie oben angegeben isoliert.

Ausbeute: 161 g (298 mmol, 90,5%) A, Epimerenverhältnis R/S > 99,5/0,5.

Schmp.: 206,5—207°C.

2,15 g (2,77 mmol) A (Epimerenverhältnis R/S ca. 89/11) werden in 3 ml abs. Methanol gelöst und unter Sieden mit 1 ml Wasser versetzt. Man lässt unter Rühren auf RT kommen, saugt den Niederschlag ab, spült mit wenig Methanol/Wasser = 3/1 nach und trocknet wie oben.

Ausbeute: 1,21 g (80,6%) A, Epimerenverhältnis R/S ca. 93 : 7.

3,5 g (9,25 mmol) A (Epimerenverhältnis R/S ca. 91,5/8,5) werden unter Sieden in 15 ml Isopropanol gelöst und mit 10 ml Wasser versetzt. Man lässt unter Rühren auf RT kommen, saugt den Niederschlag ab, spült mit wenig Isopropanol/Wasser = 2/1 nach und trocknet wie oben.

Ausbeute: 4 g (80%) A, Epimerenverhältnis R/S ca. 94/6.

4,15 g (2,77 mmol) A (Epimerenverhältnis R/S ca. 89/11) werden unter Sieden in 4 ml Aceton gelöst und mit 1 ml Wasser versetzt. Man lässt unter Rühren auf RT kommen, saugt den Niederschlag ab, spült mit wenig Aceton-/Wasser = 2/1 nach und trocknet wie oben.

Ausbeute: 1,12 g (75%) A, Epimerenverhältnis R/S ca. 95/5.

30

35

40

45

55

65

Herstellung der Ausgangsverbindungen der Formel I

A: 16,17-[Cyclohexylmethylen]bis(oxy)-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)]

10 g 16,17-[Cyclohexylmethylen]bis(oxy)-11,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)] und 6 g Kaliumcarbonat werden in 50 ml Aceton suspendiert, unter Rühren mit 4,4 ml Isobuttersäureanhydrid versetzt und 2,5 h unter Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlen auf RT wird die Suspension langsam mit 100 ml Wasser versetzt. Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet. Die Anreicherung des R-Epimeren erfolgt wie vorne beschrieben.

Ausbeute Rohprodukt: 11,4 g (99,3% d.Th.) 16,17-[Cyclohexylmethylen]bis(oxy)-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)].

Bestimmung der Epimerenverhältnisse für Verbindungen der Formel I

Die Bestimmung der Epimerenverhältnisse erfolgt mittels HPLC.

HPLC-Bedingungen:

Säulenmaterial: Hypersil C18, 5 µm, 125 × 4,6 mm
Detektorwellenlänge: 242 nm

Probenkonzentration: 0,5—1,5 mg/ml

Aufgabevolumen: 20 µl

Fluß: 1 ml/min

Ofentemperatur: 20°C

5 Verbindung A: Eluent Wasser (45%)/Ethanol (55%)

FORMELBLATT

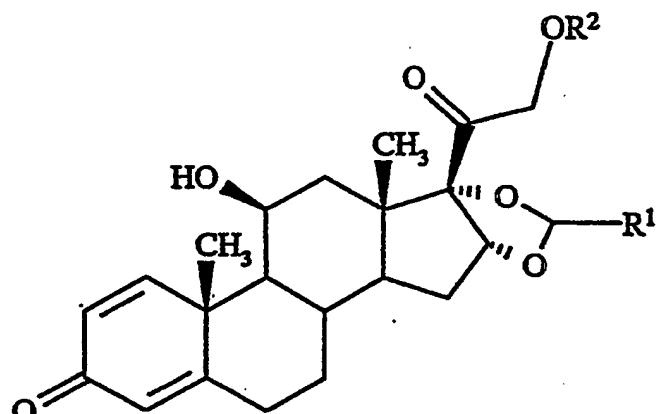
10

15

20

25

30



(I)

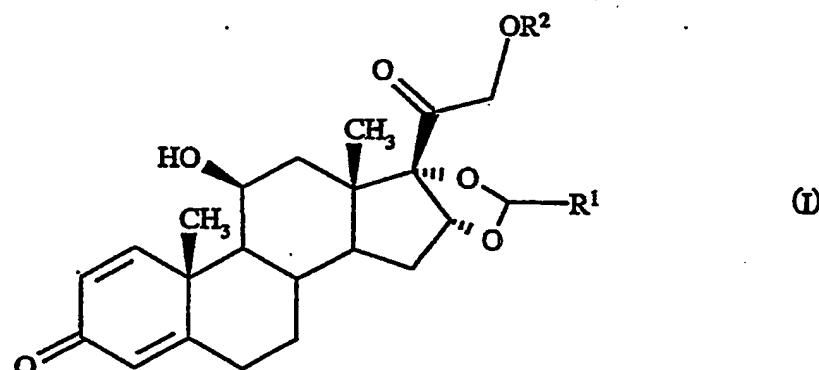
Patentansprüche

35 1. Verfahren zur Anreicherung des R-Epimeren in einem R/S-Epimerengemisch von Verbindungen der Formel I,

40

45

50



(II)

worin R1 1—7C-Alkyl oder 3—8C-Cycloalkyl und R2 1—7C-Alkylcarbonyl oder 3—8C-Cycloalkylcarbonyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man das R/S-Epimerengemisch der Verbindungen der Formel I fraktioniert zur Kristallisation bringt.

55 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die fraktionierte Kristallisation des R/S-Epimerengemisches der Formel I aus einer Lösung des R/S-Epimerengemisches der Formel I in einem Gemisch aus Wasser mit einem geeigneten, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel erfolgt.

60 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das R/S-Epimerengemisch der Formel I die chemische Bezeichnung 16,17-[(Cyclohexyimethoxy)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopro-
poxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)] hat.

65 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das R-Epimere im R/S-Epimerengemisch der Formel I angereichert vorliegt.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem geeigneten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel um Ethanol handelt.